Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität zu Frankfurt a. M.
(Direktor Professor Dr. W. Lipschitz)

Lane Medical Library

Die Veränderung der Blutreaktion und des Kohlensäurebindungsvermögens des Plasmas von Kaninchen unter dem Einfluß atmungs- und entzündungshemmender Pharmaka.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin der Hohen
Medizinischen Fakultät der Universität
zu Frankfurt a. M.

vorgelegt von

Hans Fröhlich
aus Frankfurt a. M.

Juni 1930

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig
1930

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität zu Frankfurt a. M.
(Direktor Professor Dr. W. Lipschitz)

Die Veränderung der Blutreaktion und des Kohlensäurebindungsvermögens des Plasmas von Kaninchen unter dem Einfluß atmungs- und entzündungshemmender Pharmaka.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin der Hohen
Medizinischen Fakultät der Universität
zu Frankfurt a. M.

vorgelegt von

Hans Fröhlich
aus Frankfurt a. M.

Juni 1930

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig
1930

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Frankfurt a. M.

Referent: Herr Professor Dr. W. Lipschitz
Dekan: Herr Professor Dr. C. von Mettenheim

Sonderabdruck aus Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie
Band 151, Heft 5/6

Nachdem in den vorhergehenden Mitteilungen von Peng[1]), Guggenheim[2]) und Winkler[3]) sich ergeben hatte, daß am Kaninchen nach Eingabe von Schlafmitteln und Bromid die Senfölentzündung auf der Rückenhaut im Zusammenhang mit einer Dämpfung der Lungenventilation gehemmt wird, und Guggenheim speziell gefunden hatte, daß die Herabsetzung der Lungenventilation durch Urethan im Organismus Vorgänge auslöst, die über die atmungsdämpfende Wirkung des Pharmakons hinaus im Sinne der Entzündungshemmung wirksam bleiben, lag es nahe, das Säure-Basengleichgewicht des Blutes zu untersuchen. Sind doch Verschiebungen dieser Größe in Abhängigkeit von der Ventilationsgröße durch viele Untersuchungen sichergestellt, und hatten sich doch Hinweise auf die Bedeutung dieses Faktors für die Entzündung sowohl durch Versuche von K. Fuerst[4]) mit Salzsäure wie von Lipschitz und Osterroth[5]) mit dem atmungsdämpfenden Antipyriliminopyrin ergeben.

1) Peng, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1930, Bd. 151, S. 270.
2) Guggenheim, Ebenda 1930, Bd. 151, S. 279.
3) Winkler, Ebenda 1930, Bd. 151, S. 302.
4) K. Fuerst, Ebenda 1925, Bd. 105, S. 238.
5) W. Lipschitz und J. Osterroth, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1927, Bd. 61, Hft. 3/4, S. 433.

Es wurde also die aktuelle H'-Konzentration des Blutes von Kaninchen bestimmt, die — genau entsprechend den von Guggenheim und Winkler gewählten Versuchsbedingungen — unter Einwirkung von Urethan und Bromid standen, und andererseits das Kohlensäurebindungsvermögen des Plasmas. Beide Größen hängen aber bekanntlich von der alveolären CO_2-Spannung des Tieres ab, die ja als Folge des narkotisierten Atemzentrums und der gedämpften Lungenventilation erhöht ist.

Aus diesem Grunde wurde Blut-p_H und Alkalireserve des Plasmas einmal direkt unter den im Tier herrschenden Bedingungen bestimmt, das andere Mal wurde das Blut zuerst unter Normalbedingungen, d. h. mit einer CO_2-Atmosphäre von 40 mm Spannung ins Gleichgewicht gebracht.

Aus den so gefundenen Werten ließ sich häufig, d. h. unter der Voraussetzung, daß das p_H in beiden Fällen identisch war, die alveoläre CO_2-Spannung berechnen, da, wie Hasselbalch[1]) gezeigt hat, die bekannte Beziehung zwischen H'-Konzentration, CO_2-Druck und Bikarbonatkonzentration auch für das Blut gilt. Aus der Formel $\frac{[CO_2]}{[NaHCO_3]} = [h'] \cdot K$ ergibt sich, daß bei konstanter H'-Konzentration die Kohlensäurespannungen den Bikarbonatmengen direkt proportional sind.

Zum Vergleich mit den unter Urethan gefundenen Gesetzmäßigkeiten wurden Versuche mit Harnstoff angestellt; die Befunde unter Bromid wurden durch orientierende Versuche mit Chlorid ergänzt.

Methodik.

1. Blutentnahme.

Nachdem in den ersten Versuchen die Blutentnahme aus der Ohrvene besonders wegen der sehr unregelmäßigen Blutungsgeschwindigkeit und der schwierigen Vermeidbarkeit des Abdunstens von Kohlensäure sich als ungeeignet erwiesen hatte, wurde systematisch das Blut aus der Carotis entnommen. Nach Freilegung wurde die Arterie peripher unterbunden; durch ein eingebundenes Glasröhrchen mit kurzem Gummiansatz und Ablaufglasrohr konnte das Blut leicht unter Paraffin aufgefangen werden.

Versuche, zwecks wiederholter Blutentnahme das Gefäß durch Wandnaht durchgängig zu halten, schlugen fehl. Wir unterbanden es also bis zur weiteren Entnahme schonend, indem der Seidenfaden über feuchte Watte geführt wurde. Eine Prüfung, ob die bei einer zweiten Entnahme erhaltenen Werte durch die Gefäßunterbindung beeinflußt würden, wurde so vorgenommen, daß gleichzeitig aus einer Femoralarterie Blut analysiert wurde: die Werte fielen in keiner Weise aus der üblichen Fehlerbreite heraus. Bei Versuchen, die

1) K. A. Hasselbalch und E. J. Warburg, Biochem. Zeitschr. 1918, Bd. 86, S. 410.

sich über längere Zeit erstreckten und wiederholte Blutentnahmen erforderlich machten, wurden beide Femoralarterien, bei einer letzten Entnahme mitunter auch die zweite Arteria carotis zur Entnahme benutzt.

Zur p_H-Bestimmung im strömenden Blut, also unter der im Tier herrschenden Kohlensäurespannung, wurde die mit 10%iger Kaliumoxalatlösung durchspülte Mikropipette direkt auf den Gummiansatz des Carotisröhrchens aufgesetzt und gefüllt.

Zur Bestimmung des p_H bei 40 mm Kohlensäurespannung wurde eine größere Blutmenge im Tonometer bei 37° mit dem Gas zum Ausgleich gebracht, dann ihr Kohlensäuregehalt bestimmt und gleichzeitig die Mikropipette mit dem unter Paraffin stehenden Blute gefüllt. Die Durchspülung der Pipette mit einer gerinnungshemmenden Flüssigkeit war in diesem Falle nicht nötig, da die Gesamtblutmenge vorher mit einer Kaliumoxalat-Natriumfluoridlösung nach van Slyke[1]) versetzt war. Vergleichsbestimmungen hatten ergeben, daß der Zusatz von Kaliumoxalat allein und von Kaliumoxalat-Natriumfluorid nach van Slyke keine außerhalb der Fehlerbreite liegenden Unterschiede der p_H-Werte bedingt.

2. Kohlensäuresättigung des Blutes.

Es wurde die Apparatur nach van Slyke benutzt[1]).

3. Bestimmung der Gesamtkohlensäure.

Die Bestimmungen der Kohlensäure im van Slykeschen Apparat mit Wassermantel (volumetrische Methode) wurden durchweg mit 1 ccm Plasma vorgenommen. Allen Werten liegen gut übereinstimmende Doppelbestimmungen zugrunde; die maximale Fehlerbreite der Doppelversuche betrug 0,01 ccm bei Ablesung.

Die zur Verhinderung der Blutgerinnung und Glykolyse nötige Kaliumoxalat-Natriumfluoridlösung wurde in folgender Weise hergestellt: 5 g Natriumfluorid wurden in 100 ccm Wasser heiß gelöst und 10 g gepulvertes Kaliumoxalat (pro analysi) zugefügt. Zu einer Probe von 10 ccm dieser Lösung wurde am Rückflußkühler so viel n/10 Salzsäure tropfenweise gegeben, bis Phenolphthalein farblos wurde. Dann wurde die Hauptmenge mit einer entsprechenden Menge n/1 Salzsäure (ohne Indikator) versetzt und ebenfalls am Rückflußkühler gekocht. Das p_H dieser Lösung betrug (kolorimetrisch) 7,5.

Das nach Abtrennung unter Paraffin stehende Plasma wurde zur Vermeidung von Kohlensäureabsorption durch das Paraffin stets sofort analysiert. Die Berechnung der gefundenen Werte wurde nach der Tabelle von van Slyke für sodahaltige Lösungen[2]) vorgenommen. Was also bestimmt wurde, ist die Gesamtkohlensäure des Blutes einschließlich der physikalisch gelösten.

4. p_H-Bestimmung.

Die p_H-Bestimmungen wurden mit der Wintersteinschen Mikrowasserstoffelektrode[3]) nach seinen Angaben vorgenommen. Einige kleinere Modi-

1) D. D. van Slyke, Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmethoden 1927, Abt. IV, Teil 4, S. 1245.

2) Derselbe, Journ. of biol. chem. 1917, Bd. 30, S. 360.

3) H. Winterstein, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1927, Bd. 216, S. 267.

fikationen, die sich bewährten, seien hier kurz erwähnt: Öfters vorkommendes Leerlaufen der Kammer, verursacht durch den relativ hohen negativen hydrostatischen Druck, der auf der Kammer lastet, wird dadurch vermieden, daß der Hahn auf beiden Seiten leicht gefettet wird und das Ablaufrohr der Elektrode bis nahe an den Hahn in einen Zylinder mit gesättigter Kaliumchloridlösung eintaucht. Um guten Kontakt zu erzielen, wurde das nichtgefettete Zwischenstück des Hahns durch leichten Überdruck möglichst vollständig mit Kaliumchloridlösung befeuchtet. Der Kohlensäurefehler der Gaskettenmessung, der bei der U-Elektrode auf bekannte Art ausgeglichen wird, bleibt bei dieser Methodik unberücksichtigt, was zur Erklärung gewisser Abweichungen bei wechselnden CO_2-Spannungen zu beachten ist.

Vergleichsbestimmungen der Mikroelektroden mit U-Elektroden an Phosphatpuffergemischen ergaben gut übereinstimmende Werte, wie folgende Zusammenstellung zeigt:

Elektrode	Mikro I	U I	Mikro II	U II	Mikro III	U III
Temperatur in ° C	21,9	22	22	22	21	22
p_H	7,23	7,29	7,00	7,05	6,78	6,74

Bezüglich der Endablesung wurde so vorgegangen, daß der Wert, der innerhalb 10—15 Minuten auf 2 Millivolt konstant blieb, als Endwert angesehen wurde. Sämtlichen p_H-Bestimmungen liegen Doppelversuche zugrunde, die sich fast durchweg nur um p_H 0,03—0,04 unterschieden.

5. Ernährung der Tiere.

Da bekanntlich[1]) die Ernährung der Tiere auf das Kohlensäurebindungsvermögen des Blutes einen gewissen Einfluß hat, wurden die Kaninchen, die zuvor gemischte (Hafer-Heu-Grünfutter-) Nahrung erhielten, 4—5 Tage vor Beginn des Versuches ausschließlich mit Hafer und Wasser ernährt; um den von Tangl[2]) beobachteten Einfluß der Verdauung auf den Kohlensäuregehalt des Blutes auszuschalten, wurde den Tieren am Vorabend des Versuches der Hafer weggenommen, so daß sie während der meist 24stündigen Versuchsdauer nur Wasser erhielten. Bei einigen länger dauernden Versuchen wurde den Tieren der Hafer am 2. Tage wieder gereicht; Änderungen in der Anordnung dieser Ernährung sind in den Tabellen vermerkt.

Experimentelles.

I. Aderlaß.

Durch Anwendung der Mikrowasserstoffelektrode nach Winterstein zur p_H-Bestimmung wurde eine »Aderlaßwirkung« der Blutentnahme vermieden, da die Füllung von zwei Pipetten zu einer Doppelbestimmung nur etwa 0,3 ccm Blut erfordert. Für die Blutmengen, die zur Bestimmung des Bikarbonats erforderlich sind, kommt dagegen eine »Aderlaßwirkung« wohl in Betracht; deshalb wurde in einer größeren

1) P. Pulewka, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1927, Bd. 119, S. 140.
2) H. Tangl, Biochem. Zeitschr. 1926, Bd. 172, S. 355.

Versuchsreihe die Wirkung des Aderlasses auf die Gesamtkohlensäure geprüft; das Blut wurde in diesen Versuchen aus der angestochenen Ohrvene ohne Stauung gewonnen. Es wurden durchschnittlich 6 ccm Blut entnommen, und dieselbe Menge nach 2 und 24 Stunden in Doppelbestimmungen bei definierter Kohlensäurespannung (40 mm) analysiert.

Versuch Nr.	Kaninchen Nr.	Gewicht in g	Blutentnahmen: erste	weitere nach Stunden: 1	2	24
			100 ccm Plasma binden bei 760 mm und 0° CO_2 in ccm			
1	218	2100	49,8	—	—	59,8
2	115	2400	57,9	47,3	—	55,7
3	124	3010	39,2	—	39,8	42,2
4	98	3600	33,4	—	52,4	53,3
5	221	2000	42,0	—	42,9	49,0
6	217	2100	34,2	—	45,2	38,5
7	205	1700	36,6	—	42,6	41,2
8	191	1700	29,9	—	40,6	41,8

In Übereinstimmung mit dem Befund von Lipschitz und Osterroth[1]) ergibt sich auch aus diesen Versuchen, daß der Aderlaß in der Mehrzahl der Fälle ein Ansteigen des Bikarbonats im Ohrvenenblut bewirkt.

In derselben Weise wurde die Wirkung des Aderlasses auf den Bikarbonatgehalt des Carotisblutes geprüft.

Versuch Nr.	Kaninchen Nr.	Gewicht in g	Blutentnahmen: erste	weitere nach Stunden: 2	24
			100 ccm Plasma binden bei 760 mm und 0° CO_2 in ccm		
1	251	2000	35,5	40,3	—
2	115	2360	32,6	20,0	—
3	288	2320	27,0	25,6	27,6
4	289	1600	33,4	29,1	—
5	230	1300	32,3	25,9	20,6
6	267	1620	34,9	29,4	27,8
7	297	2300	25,8	30,9	27,5
8	216	2300	49,5	41,7	38,1

Aus dieser Versuchsreihe geht hervor, daß der Aderlaß in der Regel ein mäßiges Absinken des Bikarbonats bewirkt.

1) W. Lipschitz und J. Osterroth, a. a. O.

Um die entgegengerichtete Veränderung des Bikarbonats durch Aderlaß im Venen- und Carotisblut nochmals zu prüfen, wurden zwei Versuche angestellt, in denen bei demselben Tier Blut gleichzeitig aus der Ohrvene und der Carotis entnommen wurde. Um den doppelt so großen Aderlaß auszugleichen und die Ergebnisse mit den Resultaten der beiden vorhergehenden Tabellen vergleichbar zu machen, wurden auch etwa doppelt so schwere Tiere benutzt.

Versuch Nr.	Kaninchen Nr.	Gewicht in g	Blutentnahme aus	Blutentnahmen		
				erste	weitere nach Stunden 2	24
1	121	3600	Ohrvene	26,7	29,1	29,9
			Carotis	25,7	22,9	20,1
2	236	4000	Ohrvene	25,6	29,3	38,2
			Carotis	—	18,5	34,1

Mit Ausnahme des letzten Wertes in Versuch 2 ist wiederum festzustellen, daß bei Entnahme aus der Ohrvene eine Zunahme, bei Entnahme aus der Carotis eine Abnahme des Bikarbonates im Plasma durch den Aderlaß stattfindet. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit kürzlich veröffentlichten Beobachtungen von Gesell[1]).

II. Verhalten des p_H beim Normaltier ohne Aderlaßwirkung.

p_H-Bestimmung im Carotisblut, Mikroelektroden.

Versuch Nr.	Kaninchen Nr.	Gewicht in g	Blutentnahmen					Maximale Abweichung vom Anfangswert
			erste	weitere nach Stunden 1	2	6	24	
1	330	2400	7,93	—	7,94	7,88	7,85	— 0,08
2	328	2500	7,90	—	7,86	7,79	7,88	— 0,11
3	413	1600	7,63	—	7,66	7,70	7,74	+ 0,11
4	452	2400	7,88	—	7,89	7,93	7,85	+ 0,05
5	457	2300	7,98	—	7,96	7,97	—	— 0,02
6	462	2700	7,91	—	7,88	7,85	7,89	— 0,06
7	463	2000	7,88	—	7,84	7,82	—	— 0,06
8	473	1800	7,76	7,78	7,81	—	7,83	+ 0,07
9	478	1700	7,84	7,85	—	—	—	+ 0,01
Abweichungen der Mittelwerte vom Basismittelwert			—	+ 0,01	0	— 0,02	0	—

Beim normalen, unbeeinflußten Tier ändert sich also das p_H nicht wesentlich; die geringen Schwankungen liegen fast durchweg innerhalb der Fehlergrenze der Methodik.

1) R. Gesell, Ergebn. d. Physiol. 1929, Bd. 28, S. 367.

III. Wirkung von Urethan auf p_H und CO_2-Bindung.

p_H-Bestimmung im Carotisblut nach Urethan ohne Aderlaßwirkung.

Versuch Nr.	Kaninchen Nr.	Gewicht in g	Blutentnahmen nach 0,5 g/kg Urethan subkutan (10%ige Lösung)												Bemerkungen
			erste	1	2	4	weitere 6	nach 24	3	4	6	10	11	14	
				Stunden					Tagen						
1	367	1950	7,67	7,98	—	—	—	8,01	—	—	—	—	—	—	—
2	374	1800	7,59	7,68	—	—	—	7,69	—	—	—	—	—	—	—
3	412	1600	7,87	—	7,93	—	7,69	7,69	—	—	—	—	—	—	—
4	420	2100	7,78	—	7,86	—	7,93	7,91	—	—	—	—	—	—	—
5	305	1800	7,87	—	7,95	7,93	—	7,93	—	—	—	—	—	—	—
6	421	1700	7,86	—	7,85	7,73	—	7,98	—	—	—	—	—	—	—
7	416	1600	7,59	—	7,61	—	7,72	7,56	—	—	—	—	—	—	—
8	417	1600	7,66	—	7,78	—	7,80	7,81	—	—	—	—	—	—	—
9	429	1950	7,75	—	7,82	—	7,90	7,82	—	—	—	—	—	—	—
10	433	1900	7,70	—	7,78	—	7,83	7,86	—	—	—	—	—	—	—
11	434	2250	7,80	—	7,90	—	7,87	7,98	—	—	—	—	—	—	—
12	439	1400	7,60	—	7,76	—	7,73	7,90	—	—	—	—	—	—	—
13	443	1400	7,74	—	7,82	—	7,88	7,82	—	—	—	—	—	—	—
14	464	2700	7,83	8,09	7,97	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15	467	1550	7,48	7,81	7,68	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16	472	2400	7,48	7,74	7,65	—	—	7,81	7,77	—	7,75	7,57	—	7,38	Nur Haferkost.
17	473	1800	7,79	8,03	7,91	—	—	8,06	—	—	—	—	—	—	—
18	478	1700	7,84	7,81	7,75	—	—	7,80	—	7,77	—	—	7,74	—	Nur Haferkost.
Abweichungen der Mittelwerte vom Basismittelwert			—	+0,21	+0,07	—	+0,07	+0,12	—	—	—	—	—	—	—

In der Überzahl der Versuche tritt also unter Urethan eine Verschiebung des p_H nach der alkalischen Seite ein, wobei diese Verschiebung bereits nach 1 Stunde ihre volle Ausprägung zeigt.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde nochmals das Verhalten des p_H unter Urethan unter gleichzeitiger Kontrolle mit U-Elektroden geprüft.

p_H-Bestimmung im Carotisblut nach Urethan.

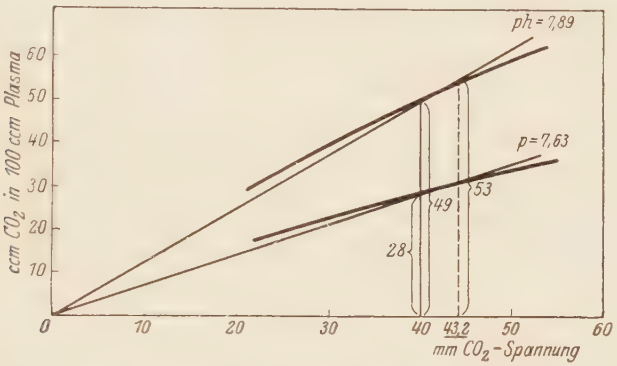
Versuch Nr.	Kaninchen Nr.	Gewicht in g	Elektrode	Vor Urethan	Nach 0,5 g/kg Urethan subkutan 1 Stunde	24 Stunden
1	777	2320	Mikro	7,52	7,50	—
			U	7,48	7,49	—
2	776	2300	Mikro	7,66	7,68	7,69
			U	7,61	7,68	7,65
3	779	2270	Mikro	7,33	7,59	7,68
			U	7,38	7,52	7,64
4	781	2750	Mikro	7,54	7,64	7,54
			U	7,51	7,60	7,55
5	783	2350	Mikro	7,50	7,56	7,60
			U	7,47	7,49	7,62
Abweichungen der Mittelwerte vom Basismittelwert			Mikro	—	+0,08	+0,1
			U	—	+0,066	+0,1

Die beobachtete Verschiebung der Blutreaktion nach der alkalischen Seite unter Urethan wurde also bestätigt; sie ist 24 Stunden nach der Urethangabe noch unvermindert nachweisbar. Ein Vergleich der Mikroelektroden mit den U-Elektroden zeigt, daß die Ausschläge bei den Mikroelektroden häufig größer gefunden werden.

Cl′, p_H und CO_2-Bindungsvermögen 1 Stunde nach Urethan im Carotisblut. (Die Zahlen für CO_2 geben die von 100 ccm Plasma bei 0° und 760 mm Druck gebundene Kohlensäuremenge in Kubikzentimetern an.)

Versuch Nr.	Kaninchen Nr.	Gewicht in g	1. Blutentnahme p_H	1. Blutentnahme CO_2	1. Blutentnahme Cl in mg%	2. Blutentnahme 1 Stunde nach 0,5 g/kg Urethan subkutan p_H	2. Blutentnahme CO_2	p_H bei 40 mm CO_2-Druck	CO_2 bei 40 mm CO_2-Druck	Cl in mg%	alveoläre CO_2-Spannung
1	491	2230	7,63	28,3	—	7,90	52,8	7,87	48,9	—	43,2
2	498	2400	7,50	22,5	314	7,79	39,0	7,79	37,1	318	42,1
3	495	1600	7,71	29,9	299	7,83	37,4	7,81	36,7	297	40,8

Aus den Versuchen ist ersichtlich, daß mit der wiederum beobachteten starken Verschiebung des p_H nach der alkalischen Seite gleichzeitig ein beträchtlicher Anstieg der Gesamtkohlensäure stattfindet, während erhebliche Blutentnahmen aus der Carotis an sich ja zu einer Erniedrigung der Blutkohlensäure führen. Allerdings sind die Werte vor und nach Urethan nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar, da durch Urethan eine veränderte Kohlensäurespannung geschaffen wird. Die gleichzeitig bei 40 mm Kohlensäurespannung analysierten CO_2-Werte nach Urethan zeigen jedoch, daß auch bei normaler Kohlensäurespannung der Anstieg gegenüber dem Basiswert beträchtlich ist.



Kurve 1. Unter Urethan ist also die Kohlensäurebindungskurve des Blutes nach oben verschoben.

In Kurve 1 ist der Versuch einer graphischen Darstellung des Versuchs Nr. 1 (Kaninchen Nr. 491) gemacht, wobei die alveoläre Kohlensäurespannung des Tieres vor Urethan mit 40 mm angenommen wird, während sie nach Urethan unter Gleichsetzung der p_H-Werte aus der Proportion $49:53 = 40:x$ errechnet ist. Diese Annahme erscheint zutreffend, da die p_H-Bestimmungen im strömenden Blut und bei 40 mm Kohlensäurespannung fast übereinstimmende Werte ergaben.

IV. Vergleich der Wirkungen von Harnstoff und Urethan.

Um zu zeigen, daß die unter Urethan beobachtete Veränderung der Blutreaktion eine spezifische Wirkung dieses Mittels ist, wurde in einer Reihe von Versuchen den Tieren statt Urethan Harnstoff in äquimolekularen Mengen gegeben.

Zuerst wurde die Einwirkung von Harnstoff und Urethan auf die Lungenventilation verglichen:

Versuch Nr.	Kaninchen Nr.	Atmung in 1 Minute: Vor der 1. Blutentnahme Frequenz	Vor der 1. Blutentnahme Volumen in ccm	Harnstoff (5 ccm/kg einer 6,74%igen Lösung subkutan): 1 Stunde nach Harnstoff Frequenz	1 Stunde nach Harnstoff Volumen in ccm	Urethan (5 ccm/kg einer 10%igen Lösung subkutan): 1 Stunde nach Urethan Frequenz	1 Stunde nach Urethan Volumen in ccm
1	603	140	1340	152	1240	—	—
2	604	47	900	52	880	45	500
3	622	58	1040	54	950	41	510
4	615	100	1320	89	1050	64	690
5	646	75	1310	66	1030	—	—
6	645	70	1130	52	840	—	—

Die Tabelle zeigt eine geringe Dämpfung der Lungenventilation durch Harnstoff, dagegen eine starke durch Urethan. Dabei machte sich die atmungsdämpfende Wirkung des Urethans in diesen Versuchen mehr in der Herabsetzung des Atemvolumens als der Atemfrequenz geltend.

p_H-Bestimmung im Carotisblut
nach 5 ccm/kg einer 6,74%igen Harnstofflösung subkutan.

Versuch Nr.	Kaninchen Nr.	Gewicht in g	Elektrode	Vor Harnstoff	Nach Harnstoff 1 Stunde	Nach Harnstoff 24 Stunden
1	792	2100	Mikro	7,72	7,69	7,54
			U	7,69	7,64	7,51
2	795	2370	Mikro	7,49	7,62	7,61
			U	7,49	7,60	7,58
3	796	2390	Mikro	7,57	7,51	7,57
			U	7,51	7,55	7,54
4	797	2250	Mikro	7,61	7,50	7,65
			U	7,53	7,47	7,58
5	798	2200	Mikro	7,50	7,48	7,65
			U	7,59	7,50	7,67
Abweichungen der Mittelwerte vom Basismittelwert			Mikro	—	−0,02	+0,03
			U	—	−0,01	+0,01

Unter Harnstoff tritt also keine charakteristische Änderung der Blutreaktion ein. Zur Ergänzung wurden die beiden Pharmaka in einigen Versuchen hintereinander an demselben Tier geprüft. Gleichzeitig wurde der CO_2-Gehalt des Plasmas bei der herrschenden alveolären

p_H und Gesamtkohlensäure nach je 5 ccm/kg Harnstoff und Urethan subkutan: 6,74%ige bzw. 10%ige Lösung.

Versuch Nr.	Kaninchen Nr.	Gewicht in g	1. Blutentnahme						2. Blutentnahme 1 Stunde nach Harnstoff						3. Blutentnahme 1 Stunde nach Urethan				
			p_H	CO_2	p_H bei 40 mm CO_2-Spannung	CO_2	alveoläre CO_2-Spannung	Cl′ in mg%	p_H	CO_2	p_H bei 40 mm CO_2-Spannung	CO_2	alveoläre CO_2-Spannung	Cl′ in mg%	p_H	CO_2	p_H bei 40 mm CO_2-Spannung	CO_2	alveoläre CO_2-Spannung
1	603	1800	7,78	31,1	—	—	—	294	7,76	33,9	7,73	37,7	36	291	—	—	—	—	—
2	604	1600	7,82	37,1	—	—	—	264	7,88	45,9	7,89	49,4	37,2	274	8,05	—	—	—	—
3	622	2050	7,84	28,8	—	—	—	—	7,83	37,0	7,83	40,3	36,7	—	8,08	41,8	8,03	42,4	39,4
4	615	1700	7,65	22,8	—	—	—	—	7,70	28,2	7,71	34,2	33	—	8,05	37,1	8,03	35,2	42,3
5	646	2010	7,89	43,5	7,90	46,4	38	—	7,88	33,1	7,89	38,7	33,9	—	—	—	—	—	—
6	645	1650	7,70	35,4	7,72	41,9	33	—	7,77	44,5	7,76	50,1	36	—	—	—	—	—	—
7	644	1750	7,94	53,2	7,92	52,2	40,1	—	7,97	42,4	7,93	45,9	37	—	—	—	—	—	—

Kohlensäurespannung, meist auch nach Sättigung mit Kohlensäure von 40 mm Spannung bestimmt. Wie vorher gezeigt wurde, kann in diesen Fällen, ein gleiches p_H vorausgesetzt, die alveoläre Kohlensäurespannung berechnet werden. In zwei Versuchen wurde auch der Chlorgehalt des Blutes vor und nach Harnstoff bestimmt.

Aus der Tabelle ist wiederum ersichtlich, daß Harnstoff, in äquimolekularen Mengen wie Urethan gegeben, das p_H des Blutes nicht verändert; dagegen zeigt dasselbe Tier nach Urethan einen beträchtlichen Anstieg dieses Wertes, der vielleicht bei Verwendung der Mikroelektroden durch den CO_2-Fehler übertrieben wird.

Kurve 2. p_H-Verschiebung durch Urethan nach vorheriger Harnstoffgabe. (Mittelwerte der Versuche 2, 3, 4 der Tabelle.)

Dieser Anstieg des p_H unter Urethan ist weitgehend unabhängig von der herrschenden Kohlensäurespannung: Vergleicht man nämlich die bei 40 mm CO_2-Spannung gefundenen Werte vor und nach Harnstoffinjektion, und die bei 40 mm CO_2-Spannung gewonnenen Werte vor und nach Urethaninjektion, so kommt man zu denselben Resultaten, wie bei Vergleich der p_H-Werte des strömenden Blutes.

Die Wirkung der Harnstoffgabe auf den CO_2-Gehalt des Plasmas ist weit inkonstanter; in der größeren Zahl der Fälle trat ein Anstieg, in einer geringeren Zahl ein Absinken dieses Wertes ein.

Zur Erklärung für diese Veränderung des Plasma-Kohlensäuregehaltes im strömenden Blut nach Harnstoffinjektion kann jedenfalls eine Veränderung der Kohlensäurespannung nicht herangezogen werden, da die bei gleicher (40 mm) CO_2-Spannung gewonnenen Werte zu demselben Resultate führen. Außerdem liegen die wie oben berechneten alveolären CO_2-Spannungen durchaus im Bereiche des Normalen. Der CO_2-Gehalt des Plasmas unter Urethan stieg wiederum bei den im Tier herrschenden CO_2-Spannungen stets beträchtlich an; die gleichzeitig unter 40 mm CO_2-Spannung analysierten Werte zeigen, daß dieser

Anstieg zwar zum größeren Teil durch die unter Urethan erhöhte alveoläre Kohlensäurespannung bedingt ist, aber auch nach Reduktion auf Normalbedingungen noch bestehen bleibt.

V. Gegenwirkung von künstlicher Ventilation auf die Urethaneffekte.

Zur Prüfung, ob die beobachteten Veränderungen im Säure-Basengleichgewicht unter Urethan in ursächlichem Zusammenhang mit der charakteristischen Atmungsdämpfung des Mittels steht, wurde folgende Versuchsreihe angestellt: Nach Festlegung der normalen Blutverhältnisse der Tiere durch Bestimmung von p_H und Gesamtkohlensäure wurden die durchschnittlichen Werte ihrer Atemfrequenz und besonders ihres Minuten-Atemvolumens bestimmt, wobei zwei Gildemeister-Ventile benutzt wurden und die ausgeatmete Luft mittels eines Wasserspirometers gemessen wurde. Nach diesen Feststellungen wurde die H. H. Meyersche Pumpe auf ein Minutenvolumen eingestellt, das 25% mehr betrug als das Durchschnitts-Atemvolumen des Tieres. Nach Tracheotomie erhielten die Tiere 0,5 g pro Kilogramm Urethan subkutan und wurden sofort an den Apparat zur künstlichen Atmung angeschlossen. Nach 1 Stunde wurde die künstliche Atmung abgebrochen und sofort die Blutentnahme aus der Carotis zur Bestimmung von p_H und Gesamtkohlensäure vorgenommen. Ungefähr 3 Stunden nach der Urethangabe, also 2 Stunden nach Beendigung der künstlichen Atmung, wurde wiederum Blut entnommen und analysiert.

p_H und CO_2-Bindung bei künstlicher Atmung unter 0,5 g/kg Urethan subkutan.

Versuch Nr.	Kaninchen Nr.	Gewicht in g	1. Blutentnahme		2. Blutentnahme 1 Stunde nach Urethan bei kontinuierlicher künstlicher Atmung					3. Blutentnahme nach etwa 2 weiteren Stunden ohne künstliche Atmung			
			p_H	CO_2	p_H	CO_2	p_H bei 40 mm CO_2-Spannung	CO_2 bei 40 mm CO_2-Spannung	alveoläre CO_2-Spannung	p_H	CO_2	p_H bei 40 mm CO_2-Spannung	CO_2 bei 40 mm CO_2-Spannung
1	652	1850	7,88	35,7	7,94	30,6	7,91	37,3	33,5	8,20	—	—	—
2	654	2400	7,79	35,5	7,86	42.1	7,83	45,8	36,5	8,12	48,3	7,95	48,5
3	653	2300	7,65	34,4	7,70	34,2	7.67	43,9	31,0	7,84	38,2	7,67	43,6

Es ergibt sich aus diesen Versuchen, daß die künstliche Atmung den Anstieg des p_H unter Urethan weitgehend einschränkt. Werden die

Tiere aber nach Aufhebung der künstlichen Atmung weitere 2—3 Stunden ausschließlich der Urethanwirkung überlassen, so trat die Verschiebung des p_H nach der alkalischen Seite in ungewöhnlich starker Weise ein. Es wird also die Urethanwirkung auf das Säure-Basengleichgewicht des Blutes durch Hintanhaltung des atmungsdämpfenden Effektes weitgehend gebremst.

Auch die Werte für den Plasma-CO_2-Gehalt unter den im Tier herrschenden Kohlensäurespannungen wurden trotz Urethan bei künstlicher Beatmung kaum verändert, während sie nach ihrem Sistieren den für Urethan charakteristischen Anstieg zeigten, der, wie schon gesagt, zum größeren Teile durch die unter Urethan erhöhte alveoläre Kohlensäurespannung bedingt ist.

Besonders auffällig ist die bei der dritten Blutentnahme beobachtete starke Abhängigkeit des p_H von der Kohlensäurespannung. Dieser Befund läßt sich wohl am ehesten durch die Annahme erklären, daß der inzwischen sich auswirkende Aderlaß zu einer Herabsetzung des Pufferungsvermögens des Blutes geführt hat. In diesem Zusammenhang sei auf die Untersuchungen von Wilson[1]) verwiesen, der bei starken experimentellen Hämorrhagien eine Abnahme des Bikarbonats und ein Ansteigen des p_H bis zu abnorm alkalischen Werten beobachtete.

Daß die künstliche Atmung wirklich die alveoläre CO_2-Spannung im Tier niedrig hielt, ergibt sich aus der Beobachtung, daß 1 Stunde nach der Urethangabe Spannungen von 31,3 und 37 mm CO_2, ohne künstliche Atmung von meist mehr als 40 mm gefunden wurden.

VI. Wirkung von Bromid auf p_H und CO_2-Bindung.

Da Winkler[2]) bei Brom denselben Zusammenhang zwischen Atmungsdämpfung und Entzündungshemmung fand wie bei Urethan und — der langsameren Resorption des Broms entsprechend — in protrahierter Weise, wurde geprüft, ob auch bei diesem Pharmakon eine Veränderung im Säure-Basengleichgewicht des Blutes eintritt.

Zur Vermeidung der »Aderlaßwirkung« wurde zuerst im Carotisblut lediglich das p_H in gewissen Zeitabständen bestimmt, um festzustellen, ob überhaupt eine Veränderung dieses Wertes unter Brom auftritt und wann sie ihr Maximum erreicht. Als Bromdosis wurde in Anlehnung an die Versuche von Winkler 0,75 g/kg NaBr gewählt, die als 10%ige Lösung per os gegeben wurde.

1) D. W. Wilson, Physiol. reviews 1923, Bd. 3, S. 295.
2) H. Winkler, a. a. O.

p_H im Carotisblut nach Bromid.

Versuch Nr.	Kaninchen Nr.	Gewicht in g	Blutentnahmen: erste	1	2	4	7	16	24	37
				Stunden nach Bromidgabe						
1	695	1600	7,53	—	7,59	—	—	—	—	—
2	694	1900	7,61	7,63	—	—	—	7,75	7,78	7,74
3	696	2500	7,64	—	—	7,59	7,70	—	7,80	—

Wie bei Urethan tritt auch bei Brom eine Verschiebung des p_H nach der alkalischen Seite ein; sie ist aber im Gegensatz zum Urethan erst in einem Zeitraum von 7—20 Stunden nach der Bromgabe nachweisbar. Für diesen Zeitpunkt wurden nun die Verhältnisse von Gesamtkohlensäure und CO_2-Spannung untersucht.

Versuch Nr.	Kaninchen Nr.	Gewicht in g	Erste Blutentnahme: p_H	CO_2 bei 40 mm CO_2-Spannung	1 Stunde nach Bromid p_H	Weitere Blutentnahmen: 16 Stunden nach Bromid p_H	CO_2 bei 40 mm CO_2-Spannung	alveoläre CO_2-Spannung
1	698	1950	—	7,45	29,0	—	7,61	30,7	7,62	35,0	35,4
2	699	1800	7,57	7,57	39,9	7,60	7,92	45,1	7,87	47,3	38,3

Wiederum zeigt sich eine sehr erhebliche p_H-Verschiebung nach der alkalischen Seite, die weitgehend unabhängig von der herrschenden Kohlensäurespannung ist. Auch der CO_2-Gehalt des bei 40 mm Kohlensäurespannung vor und nach Bromgabe analysierten Plasmas zeigt einen Anstieg. Auffallenderweise aber liegen die auf der Höhe der Bromwirkung bestimmten alveolären CO_2-Spannungen, im Gegensatz zum Urethan, unter 40 mm, obwohl die von Winkler[1]) gefundene Dämpfung der Lungenventilation hinsichtlich Volumen und Frequenz durch unsere Versuche bestätigt wurde. Die wiederholt rektal gemessene Körpertemperatur war normal.

VII. Wirkung von Kochsalz.

Auch bei Kochsalz, das in äquimolekularen Mengen wie das Bromid per os gegeben wurde, fand Winkler einen, wenn auch geringeren,

1) H. Winkler, a. a. O.

entzündungshemmenden Effekt. Demgemäß wurden die Blutverhältnisse unter Kochsalzwirkung noch kurz geprüft. Nach 1 Stunde und nach 6 Stunden zeigte das p_H noch keine Änderung, dagegen war es nach 24 Stunden deutlich angestiegen.

Kaninchen Nr.	Gewicht in g	Blutentnahmen			
		erste	Stunden nach 0,42 g/kg NaCl in 10% iger Lösung		
			1	6	24
731	2000	7,84	7,78	7,81	7,93

Entsprechend der beobachteten p_H-Änderung 24 Stunden nach Kochsalzgabe wurde zu diesem Zeitpunkt in zwei weiteren Versuchen das Verhalten der Gesamtkohlensäure und der alveolären CO_2-Spannung geprüft.

p_H und Gesamtkohlensäure nach 0,42 g/kg Kochsalz per os in 10%iger Lösung.

Versuch Nr.	Kaninchen Nr.	Gewicht in g	1. Blutentnahme			2. Blutentnahme 24 Stunden nach Kochsalzgabe				
			p_H	p_H	CO_2 bei 40 mm CO_2-Spannung	p_H	CO_2	p_H	CO_2 bei 40 mm CO_2-Spannung	alveoläre CO_2-Spannung
1	732	1500	7,74	7,73	45,7	7,81	28,8	7,83	33,8	34,1
2	735	1950	7,75	7,76	48,5	7,93	52,1	7,88	53,9	38,5

Auch in diesen beiden Versuchen zeigt sich eine beträchtliche p_H-Verschiebung nach der alkalischen Seite, während die Plasmakohlensäure auf kompliziertere Vorgänge hindeutet, die noch genauer zu bearbeiten sind.

Diskussion der Ergebnisse.

In den Versuchen von Peng, Guggenheim und Winkler hatte sich gezeigt, daß Urethan, Novonal und Bromid in den verwendeten Dosen die Lungenventilation von Kaninchen dämpfen und parallel dazu die Senfölentzündung an der Rückenhaut hemmen. Umgekehrt ließ sich die Entzündungshemmung unter geeigneten Bedingungen durch — hinsichtlich der Atmung — ausreichende antagonistische Dosen von Cardiazol im akuten Versuch verhindern; ebenso wurde die Entzündungshemmung des Urethans durch Aufhebung seiner Respirationswirkung mittels dem Kaninchen aufgezwungener normaler Lungenventilation

kupiert. Eine weitere auffallende Beobachtung war die Tatsache, daß das Urethan eine die Zeit seiner zentralnarkotischen Wirkungen weit überdauernde Entzündungshemmung verursacht, die also erheblich langsamer reversibel ist als die Atmungsdämpfung selbst.

Die hier mitgeteilten Resultate über die Verschiebung des Säure-Basenhaushaltes des Organismus, für den das Blut-p_H und das CO_2-Bindungsvermögen des Plasmas als Indikator dienten, ermöglichen eine einheitliche Deutung der scheinbar schwer miteinander zu vereinenden Einzelbeobachtungen. Die Tatsache, daß die alveoläre CO_2-Spannung der Tiere unter Urethan ansteigt und trotzdem nicht nur die CO_2-Bindungskurve des unmittelbar dem Tier entnommenen, sondern auch des unter Normalbedingungen gebrachten wahren Plasmas nach oben verschoben, ja sogar die H^+-Konzentration des Blutes wesentlich vermindert ist und über mindestens 24 Stunden so niedrig bleibt, scheint zu beweisen, daß die Gewebe, von denen als Ort der Entzündungsreaktion die Haut in Betracht kommt, in ihrer ionalen Zusammensetzung akut verändert werden. Diese Veränderung, die sich als Säuerung auswirkt, gleicht sich erst in Tagen auf Kosten von Nahrungssalzen wieder aus.

Dieser Deutung widerspricht keine der gemachten Beobachtungen, natürlich auch nicht die, daß durch viel zugeführtes Kochsalz gleichfalls Entzündungshemmung, Anstieg des Blut-p_H und Veränderung des CO_2-Bindungsvermögens des Plasmas ohne Dämpfung der Lungenventilation und ohne Anstieg der alveolären CO_2-Spannung verursacht wird. Denn die Dämpfung der Lungenventilation mag Schrittmacher von die Entzündung regulierenden Ionenwanderungen zwischen Gewebe und Blut sein; es können aber auch durch direkte einseitige Zuführung von bestimmten Ionen (z. B. mit der Nahrung) entsprechende Vorgänge eingeleitet werden, für die das Calcium eine beherrschende Rolle spielt.

Zusammenfassung.

1. 0,5 g pro Kilogramm Urethan, in 10%iger Lösung subkutan zugeführt, verursacht an Kaninchen einen raschen Anstieg des Blut-p_H und ein Hochrücken der CO_2-Bindungskurve des Plasmas. Beides hält mindestens 24 Stunden an. Der Blut-Cl-Gehalt ist dabei nicht verändert.

2. Die äquimolekulare Menge Harnstoff verändert weder die Ventilationsgröße der Kaninchen, noch das Blut-p_H und -Cl charakteristisch.

3. Künstliche Ventilation, unmittelbar nach der Urethanzufuhr eingeleitet, verhindert weitgehend die durch Urethan allein beobachtete

Senkung der H'-Konzentration des Blutes und Erhöhung des Plasma-CO_2-Gehaltes. Nach Sistieren der künstlichen Beatmung treten die Urethanwirkungen ein.

4. Perorale Zufuhr von 0,75 g/kg Bromnatrium führt nach 7 bis 20 Stunden gleichfalls zu einer Senkung der H'-Konzentration des Kaninchenblutes und zum Anstieg der Plasma-CO_2.

5. Die äquimolekulare Menge Kochsalz, die nach Winkler entzündungshemmend wirkt, verschiebt das Blut-p_H nach oben, schafft aber kompliziertere Verhältnisse.

6. Aderlaß von dreimal 6 ccm Blut an mittelschweren Kaninchen innerhalb 24 Stunden veranlaßt im Ohrvenenblut häufig einen Anstieg, im Carotisblut meist eine Senkung des CO_2-Bindungsvermögens des wahren Plasmas.

7. Die Beziehung dieser Beobachtungen zu den vorher mitgeteilten Entzündungsergebnissen wird erörtert.

Lebenslauf.

Am 3. Oktober 1905 wurde ich zu Frankfurt a. M. als Sohn des Postsekretärs Joh. Fröhlich geboren. Ostern 1916 trat ich in die Sexta des Wöhler-Realgymnasiums zu Frankfurt a. M. ein, wo ich Ostern 1925 die Reifeprüfung ablegte. Mit Beginn des Sommersemesters 1925 immatrikulierte ich mich bei der medizinischen Fakultät; nach viersemestrigem Studium legte ich am 3. Mai 1927 die ärztliche Vorprüfung ab. Mit Ausnahme des Sommersemesters 1928, wo ich in Königsberg i. Pr. studierte, habe ich sämtliche Semester meines medizinischen Studiums in Frankfurt a. M. erledigt. Am 12. Mai 1930 bestand ich das medizinische Staatsexamen vor dem Prüfungsausschuß in Frankfurt a. M.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.